

# Патофизиология клеток



# Из истории развития учения о клетке

В 1665 году английский физик и естествоиспытатель Роберт Гук, изучая под микроскопом срезы пробкового дерева, впервые увидел клетку и ввёл этот термин в научное обращение. В 1673 году известный голландский ученый и врач Ван де Грааф направил в Королевское научное общество в Лондон письмо своего друга, привратника из города Дельфта Антония ван Левенгука. В этом письме Левенгук, являвшийся изобретателем микроскопа, писал Ван де Граафу о том, что рассматривая под микроскопом срезы растений, он обнаружил, что растительная ткань состоит из множества ячеек. В 1680 году Левенгук первым обнаружил живые одноклеточные организмы.

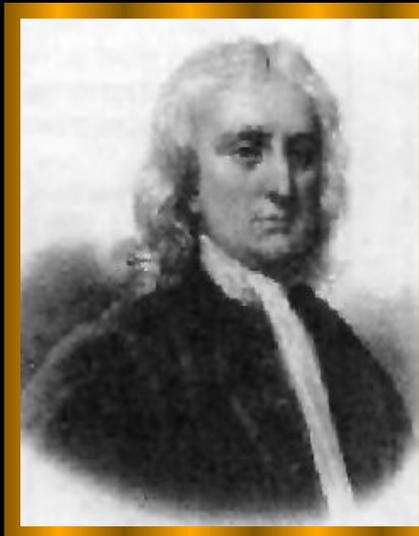
Однако уровень науки того времени не позволил оценить открытие этих двух учёных, и, хотя многие последователи Левенгука (в том числе такие известные ученые, как Мальпиги, Пуркинье и др.) также видели под микроскопом клетки, эти наблюдения оставались лишь констатирующими замечаниями. Революция в этой области наступила лишь в 1839 году, когда немецкий ученый Теодор Шванн опубликовал книгу «Микроскопические исследования соответствия роста и строения животных и растений», в которой он провозгласил принцип: «Все живое состоит из клеток». Так была сформулирована клеточная теория.

Вскоре клеточная теория прочно вошла в медицину благодаря классическому труду великого немецкого ученого Рудольфа Вирхова, написавшего книгу «Целлюлярная патология». Эта книга поставила медицину на научную основу. Вирхов показал, что все патологические процессы развиваются на определенных клеточных территориях.

Поэтому мы и начинаем курс патологической физиологии с раздела «Патофизиология клетки», поскольку именно клетка является тем «плацдармом», где инициируется любой патологический процесс.

# Основоположники учения о клетке

**Роберт Гук  
(1635 – 1703)**



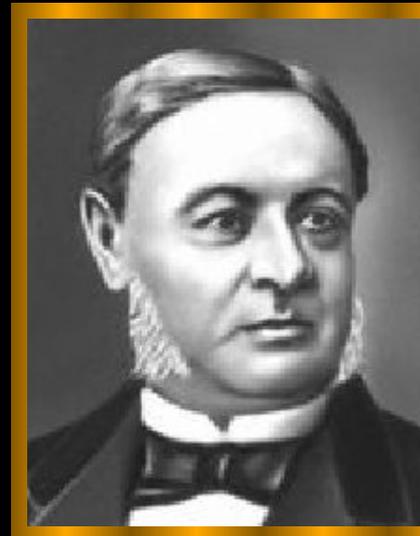
В 1665 году, исследуя срез пробкового дерева, впервые увидел клетку (и ввёл этот термин).

**Антоний ван Левенгук  
(1633 – 1723)**



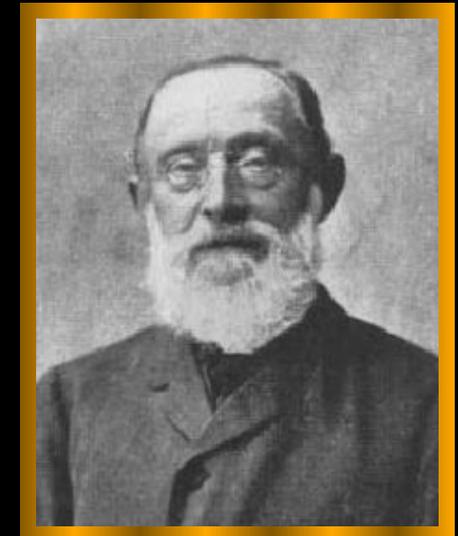
В 1673 году увидел под микроскопом растительную клетку, а в 1680 году открыл живые одноклеточные организмы.

**Теодор Шванн  
(1810 – 1882)**



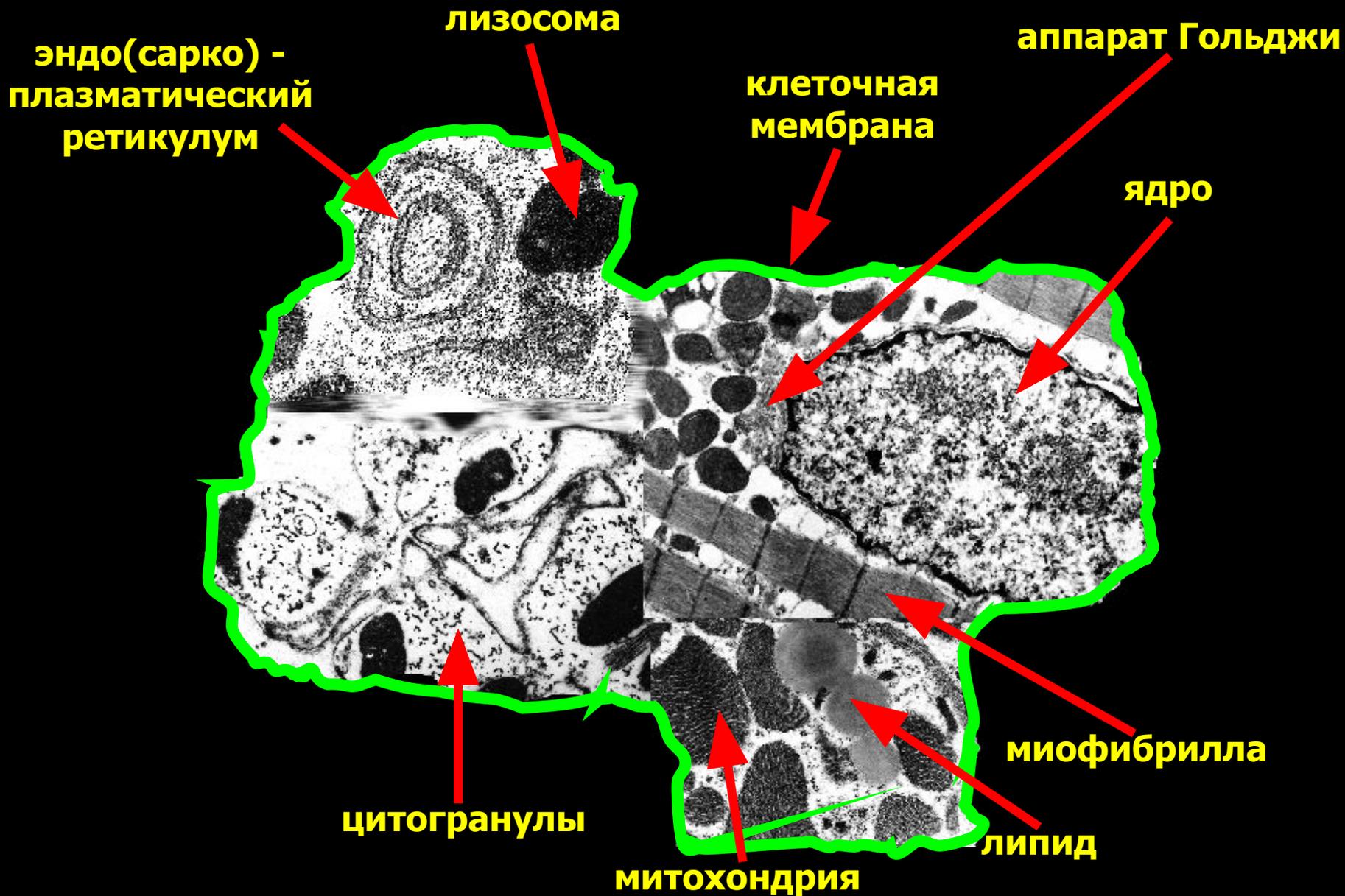
В 1839 году сформулировал основы клеточной теории, в которой провозгласил принцип: «Всё живое – из клетки».

**Рудольф Вирхов  
(1821 – 1902)**

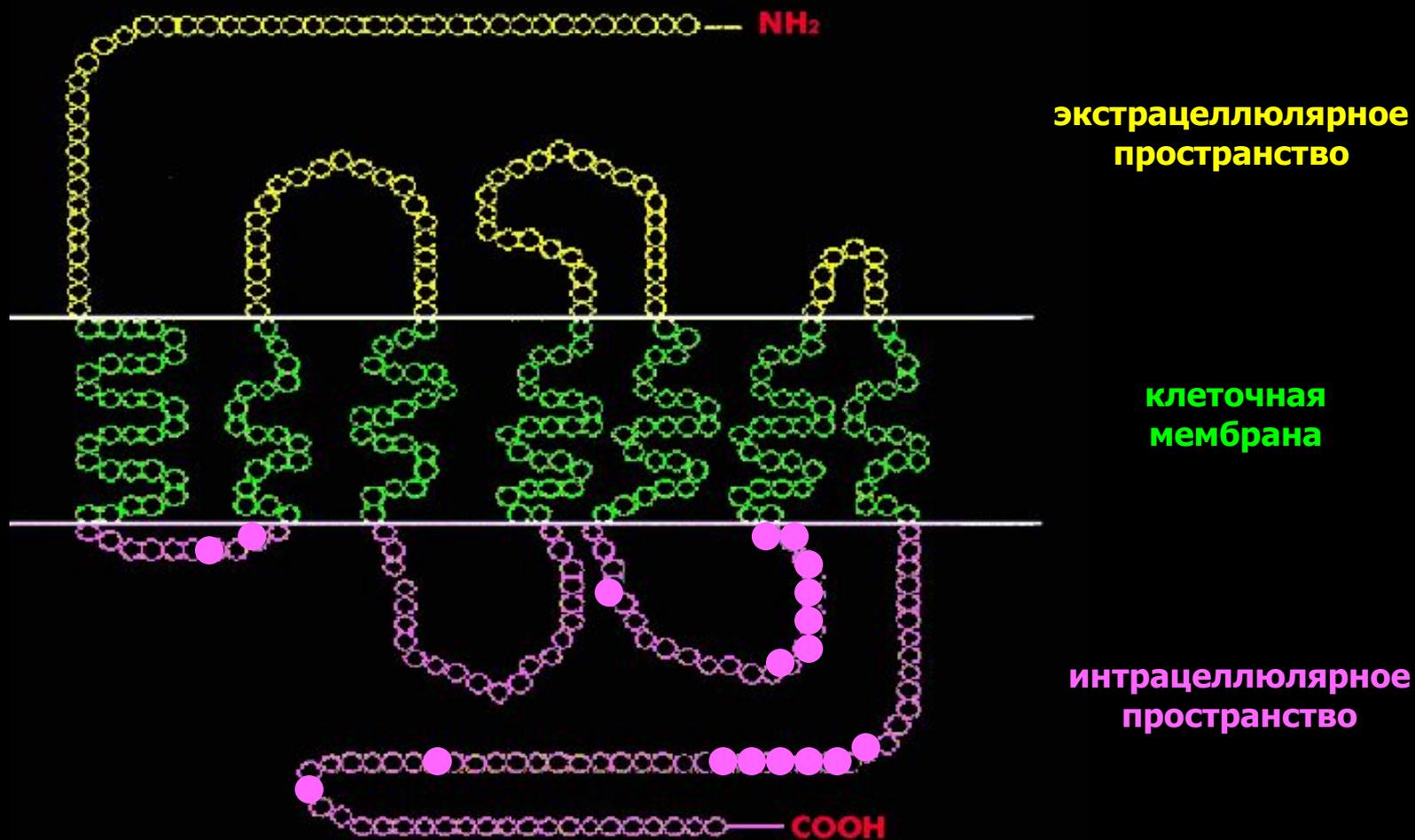


В 1858 году опубликовал труд «Целлюлярная патология», в котором высказал принцип: «Всякая клетка – из клетки» («Omnis cellula e cellu-la»).

# Схема строения клетки (на примере кардиомиоцита)

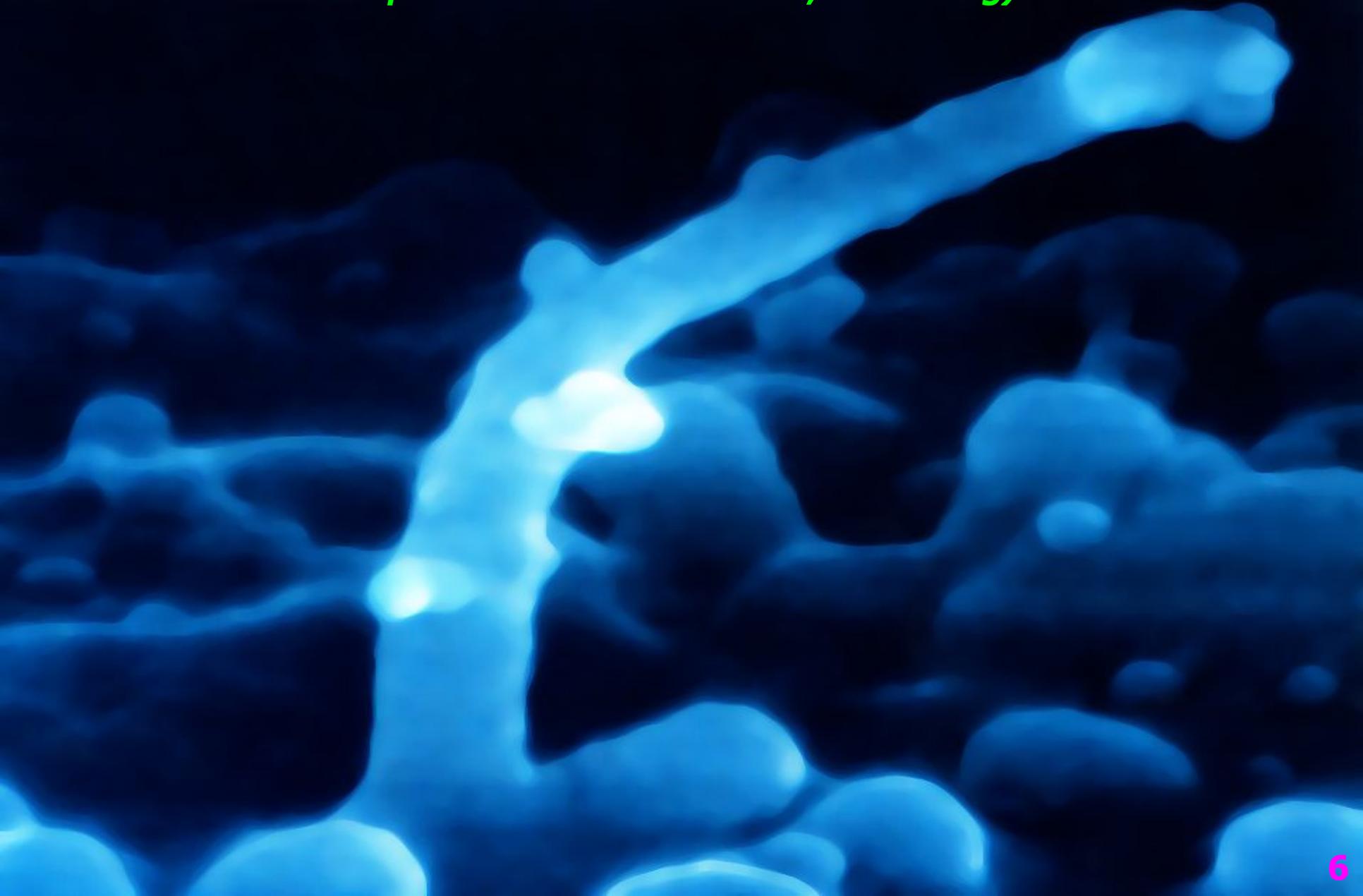


# Схема строения клеточного рецептора: на примере опиатного рецептора (по: J.G.Li et al.)

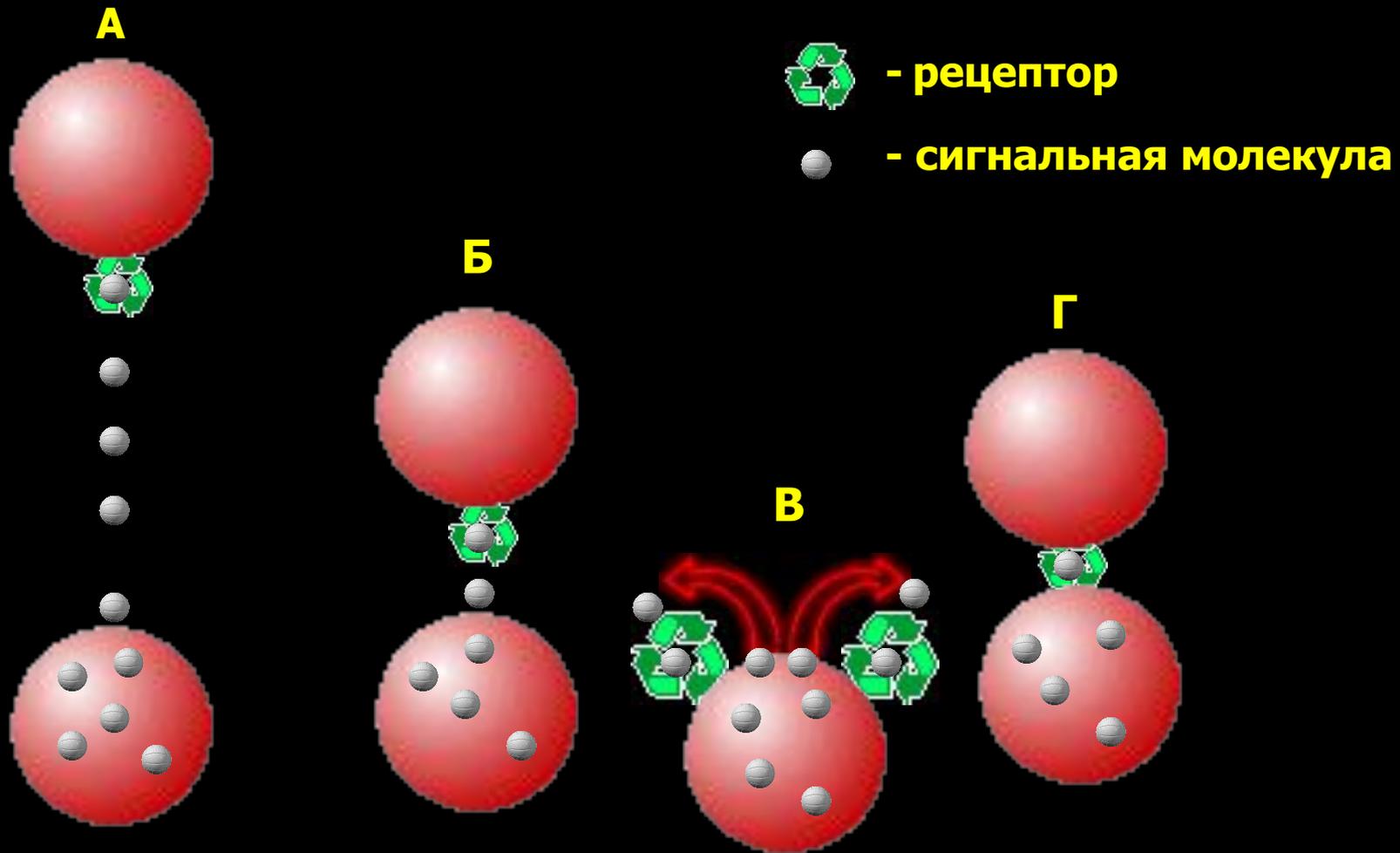


Сплошными кружками выделены аминокислоты, подвергающиеся фосфорилированию

Рецептор клетки слизистой желудка (растровая электронная микроскопия – по: L.Nilsson, J.Lindberg)

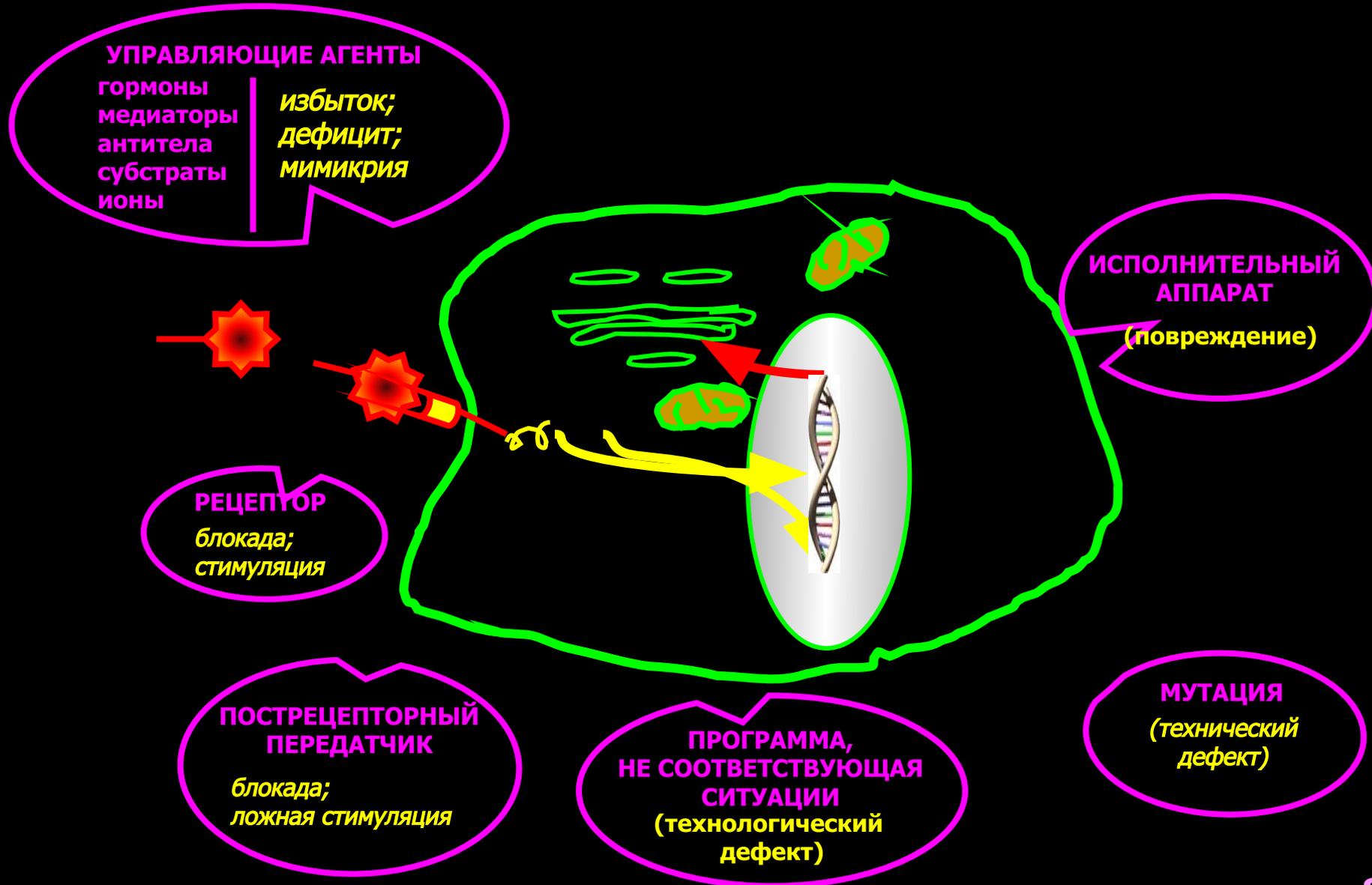


**\* Механизмы межклеточной сигнализации**  
**(по: G.A. Zimmerman et al.)**

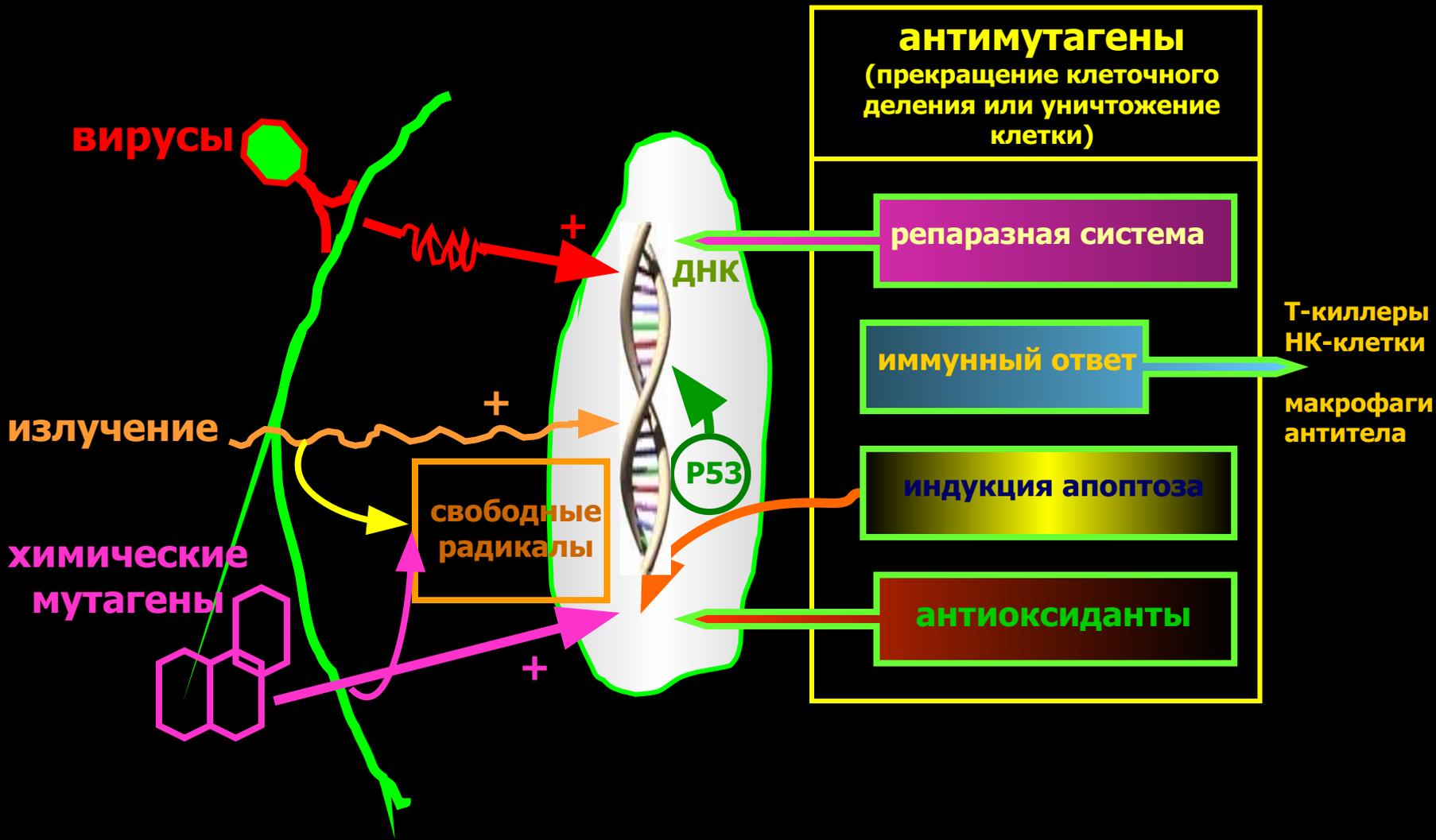


**А – эндокринный механизм; Б – паракринный механизм;  
В – аутокринный механизм; Г – юкстакринный механизм**

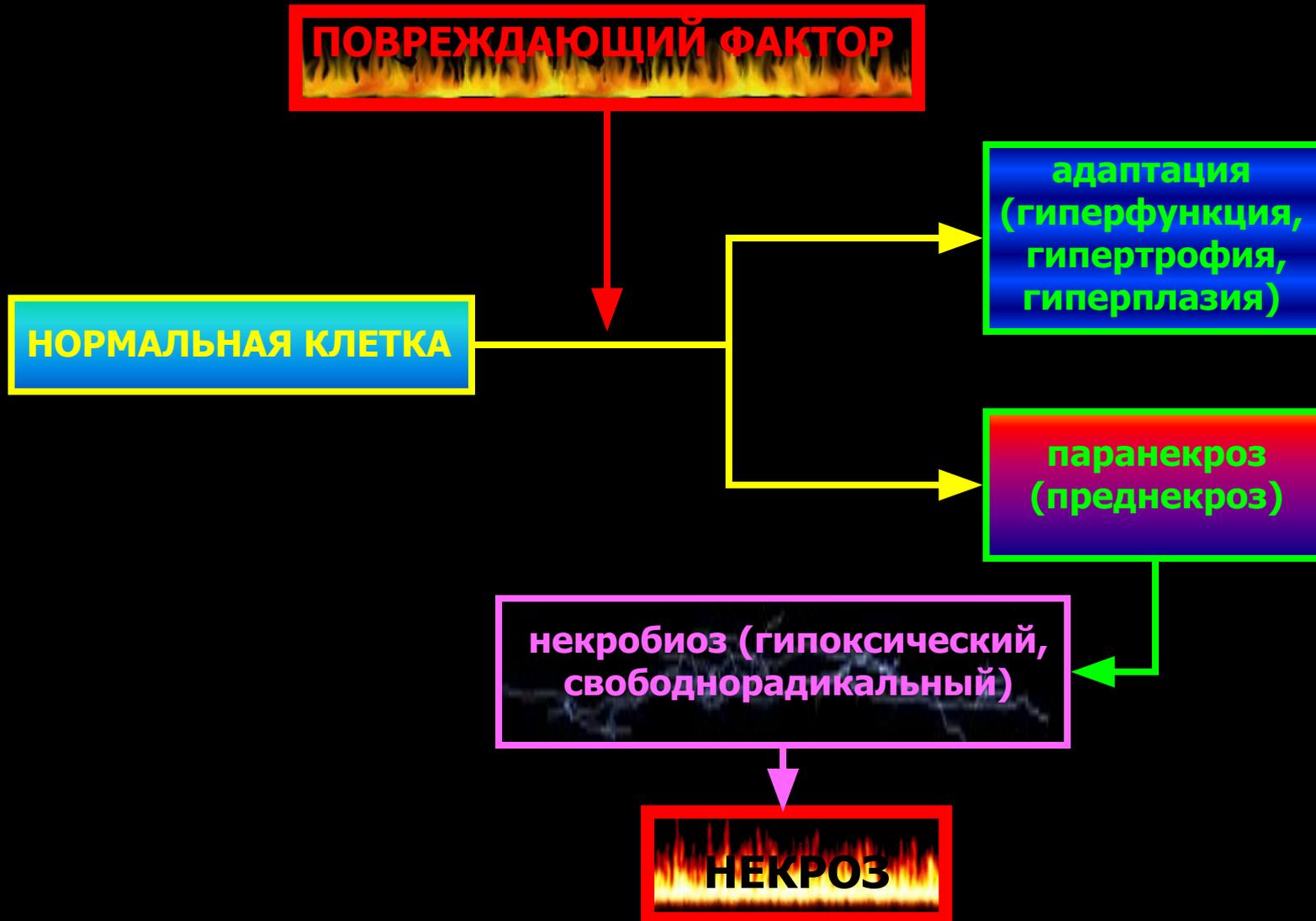
# Проявления патологии информационного процесса на уровне клетки (по: А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов)



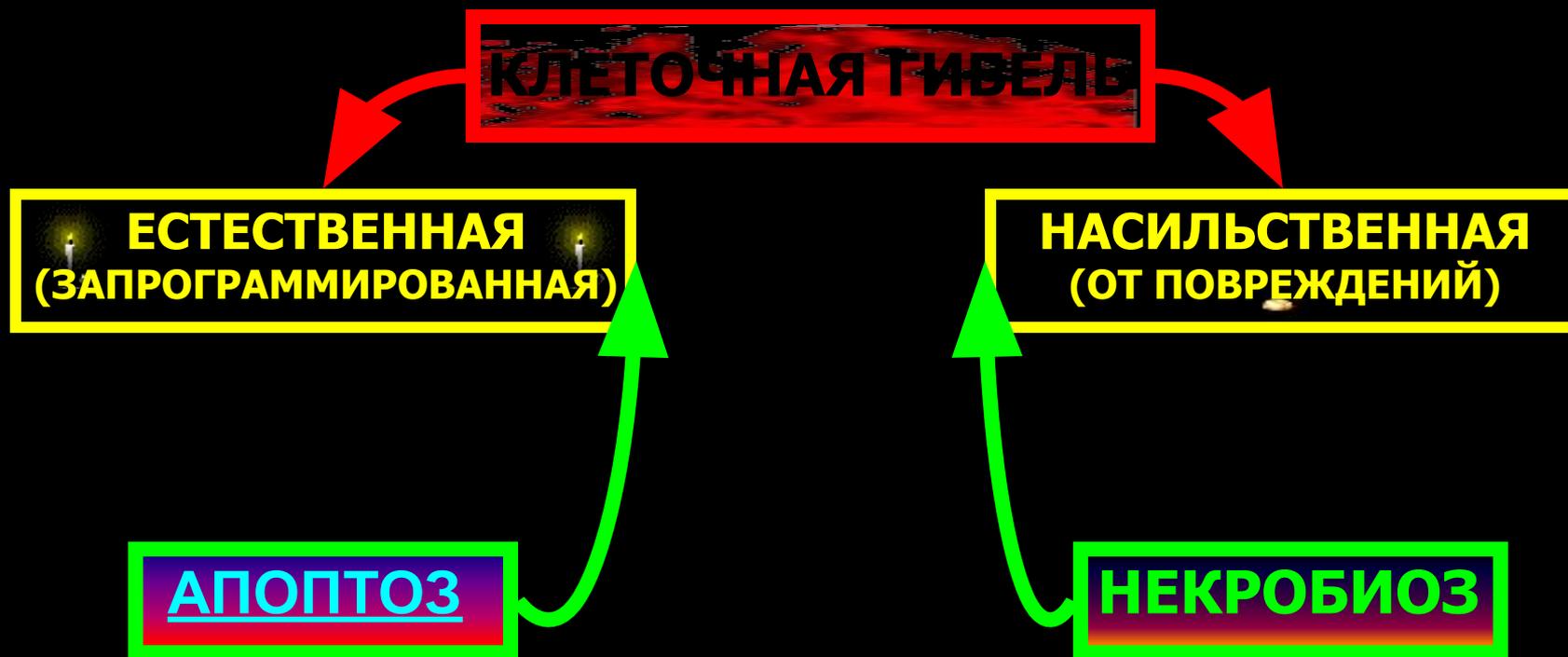
# Мутагенные и антимутагенные факторы (по: А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов)



**Возможные ответы клетки на воздействие повреждающего фактора (по А. Ш.Зайчик и Л.П.Чурилов)**



# Варианты клеточной гибели



# \* Патогенез гипоксического некробиоза (по: А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов)



**\* Патогенез свободнорадикального некробиоза и других свободнорадикальных повреждений клетки (по: А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов)**

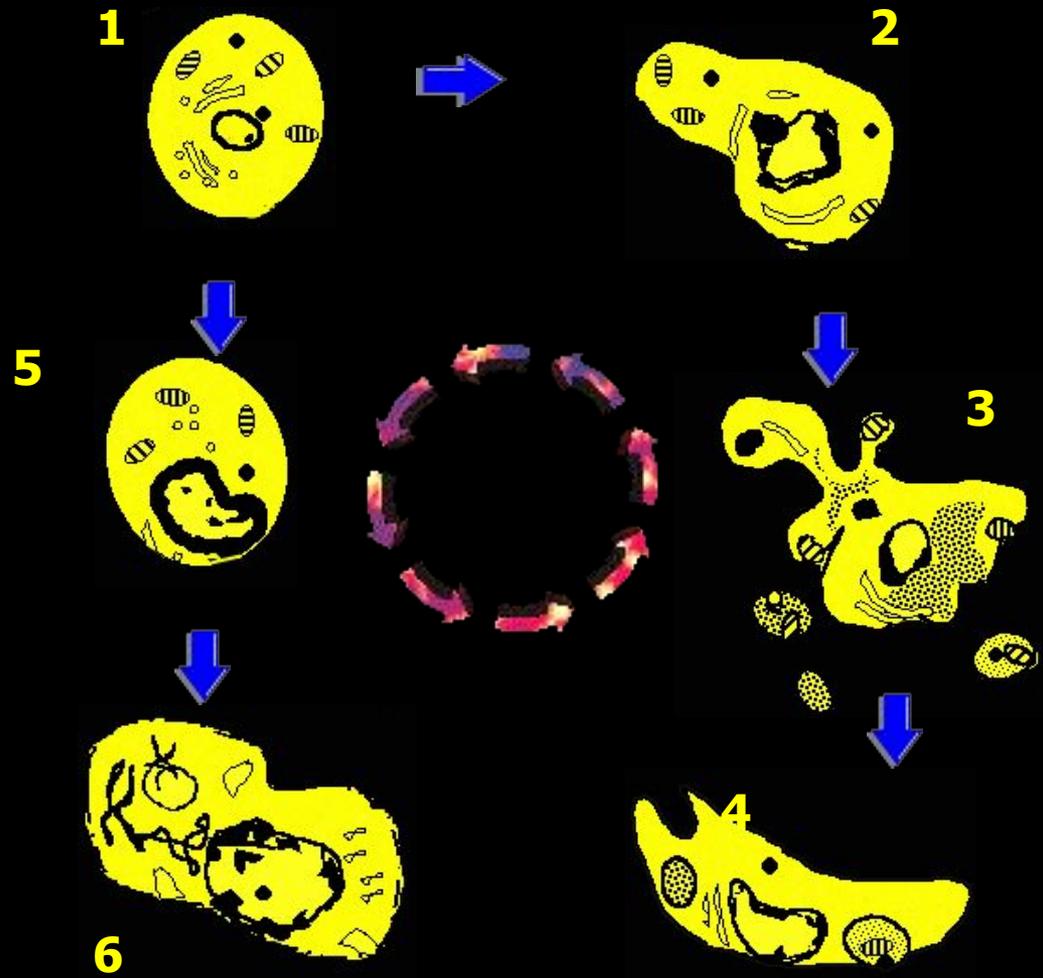


**\* Последовательность ультраструктурных изменений при некрозе (слева) и апоптозе (справа).**  
**( по: B.V.Harmon, A.M.Corder, R.J.Collins,1990)**

**1 – нормальная клетка**

**2-4 – стадии апоптоза, где:**  
2 – уплотнение и сегрегация хроматина в ядре;  
3 – распад ядра на фрагменты и образование апоптотных телец.  
4 – гибнущая клетка.

**5 и 6 – стадии некроза, где:**  
5 – конденсация хроматина и деградация цитоплазматических структур;  
6 – разрушение мембран и дезинтеграция клетки.



# Генная регуляция апоптоза

провоцирование апоптоза за счёт действия на клетку цитокинов (ФНО, ИЛ-13, интерферонов), некоторых гормонов (например, глюкокортикоидов)

слабое действие на клетку некрозогенных агентов, в том числе, и свободных радикалов

экспрессия генов апоптоза: FAS/APO-1, C-MYC, MAX, P53, Ced-3, C-JUN, NUR-77;  
репрессия блокатора апоптоза BCL-2

запуск процесса апоптоза

фрагментация ядра и цитоплазмы

образование апоптозных телец

фагоцитоз апоптозных телец

# ИСХОДЫ АПОПТОЗА

## АПОПТОЗ

**нормальное течение**



поддержание нормальной численности клеточных популяций в соответствии с возрастными особенностями организма



**усиление**



дистрофия органов и тканей



**ослабление**



гипертрофия, гиперплазия, опухолевый рост





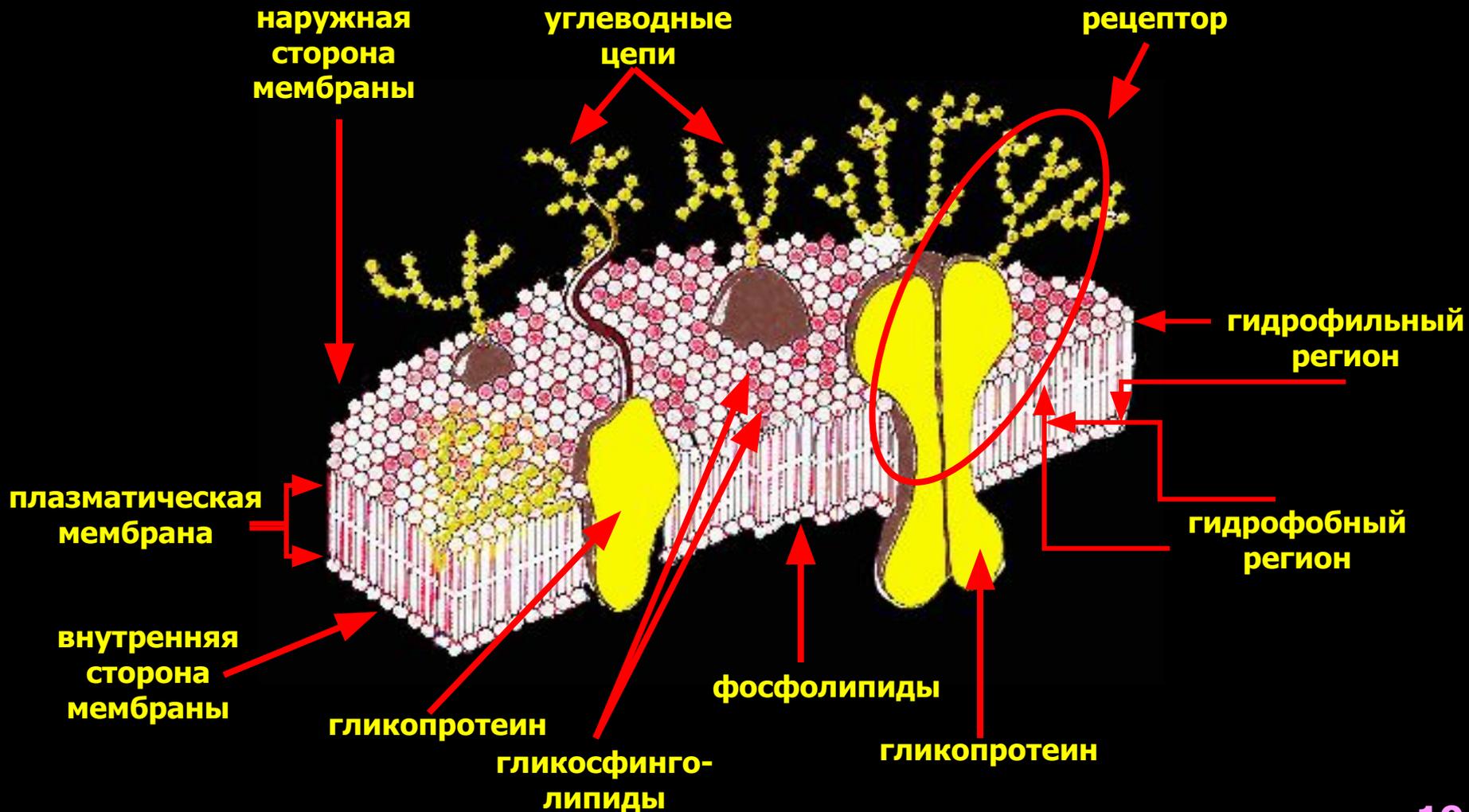
# Типовые реакции повреждённой кле

## ***О типовых реакциях поврежденной клетки***

**На организм в течение всей его жизни воздействует поистине бесчисленное количество самых различных раздражителей. Вряд ли было бы правильным предполагать, что в процессе эволюции сформировались и закрепились «на всякий случай» специфические реакции на каждый из этих раздражителей. По-видимому, вернее считать, что в организме имеется ограниченное количество более или менее простых неспецифических (то есть не зависящих от качественных особенностей раздражителя) механизмов, направленных на поддержание нормального функционирования таких процессов, как энергообеспечение клетки, ее воспроизводство и реакция на раздражение. Соответственно, и характер патологического процесса будет зависеть от нарушения каким-либо внешним воздействием этих простейших неспецифических механизмов. Специфика же как защитно-приспособительных, так и патологических реакций будет определяться количеством, временем и порядком включения в процесс этих неспецифических компонентов. Отсюда вытекает, что ключ к пониманию механизмов как защиты, так и патологии, следует искать на пути изучения простейших составляющих физиологической или патологической реакции.**

**Далее мы рассмотрим некоторые типовые реакции клетки и ее** 18

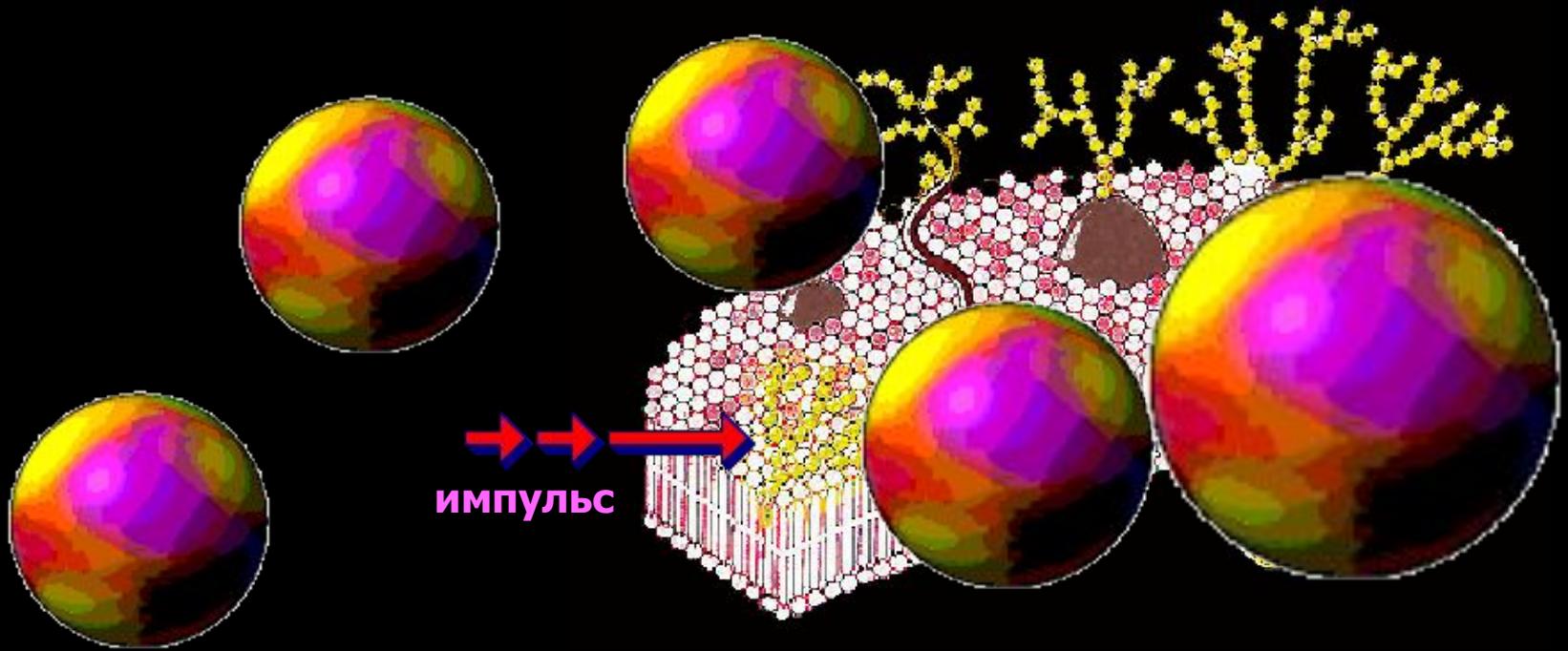
# Схематическое изображение клеточной мембраны (по: S.I.Singer, G.L.Nicholson)



\* **Встраивание в мембрану клетки лизолецитина**

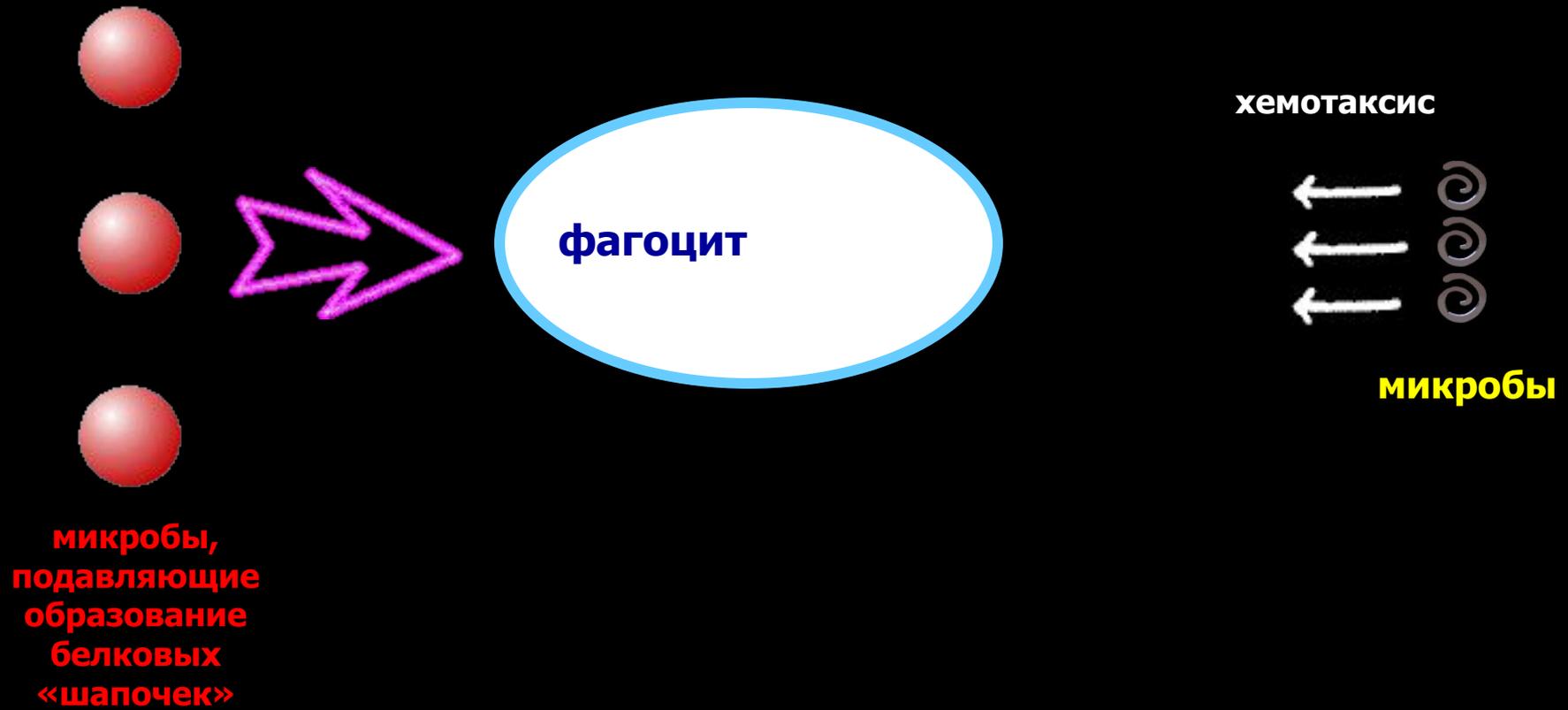


\* **Встраивание в мембрану клетки холестерина**



**холестерин**

\* Торможение образования белковых «шапочек» фагоцита



**\* Последствия повреждения плазматической мембраны клетки (по: А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов)**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ**

недостаточность  $K^+$ / $Na^+$  насоса

сглаживание ионных градиентов

нарушение клеточной коммуникации и межклеточной среды

входной ток  $Na$  и  $H_2O$

набухание клетки

входной ток  $Ca^{++}$

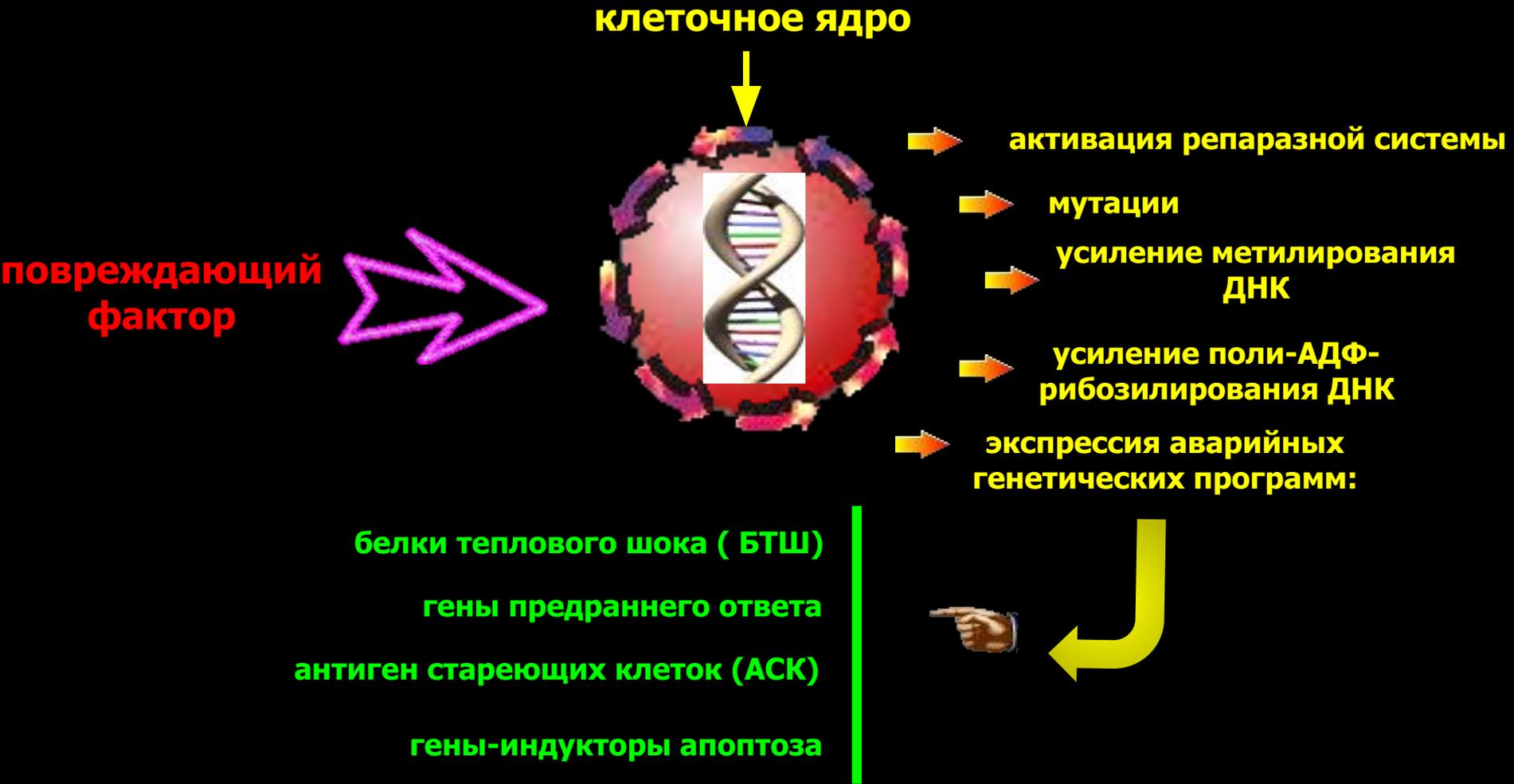
активация мембранных фосфолипаз

арахидоновый каскад

появление липидных медиаторов воспаления

**ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ**

**\* Типовые последствия повреждения клеточного ядра (по: А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов)**



# Типовые изменения клеточного ядра

**А** - ядро нормального кардиомиоцита

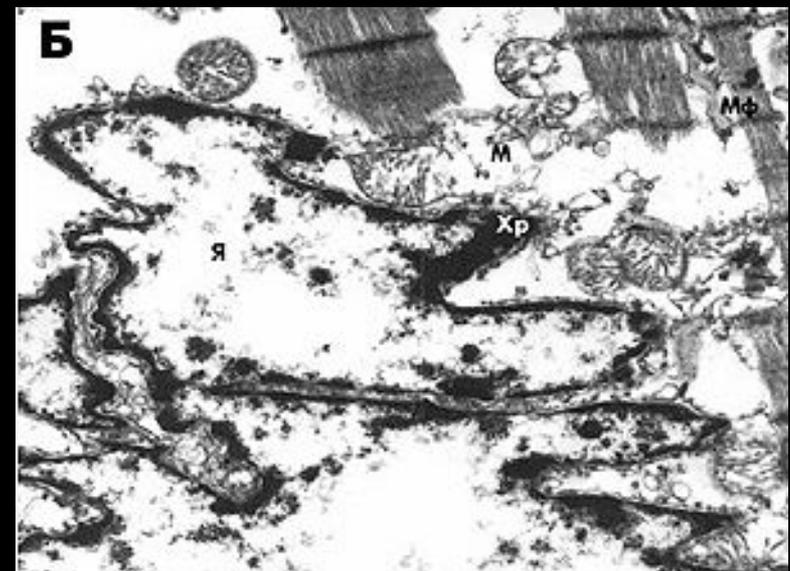
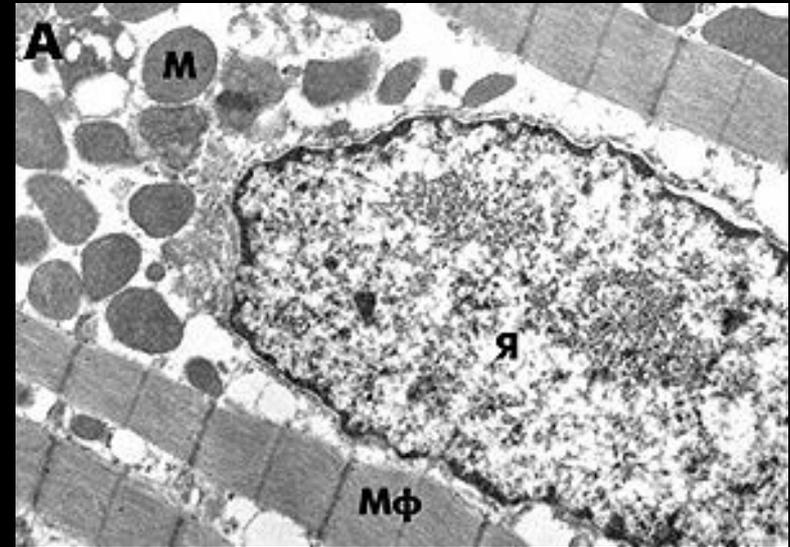
**Б** – маргинация хроматина (Хр) в ядре

*Обозначения:*

**Я** – ядро

**М** – митохондрии

**Мф** - миофибриллы



# Типовые изменения митохондрий (трансмиссионная электронная микроскопия)

**А** – митохондрии нормального кардиомиоцита

**Б** – набухание митохондрий

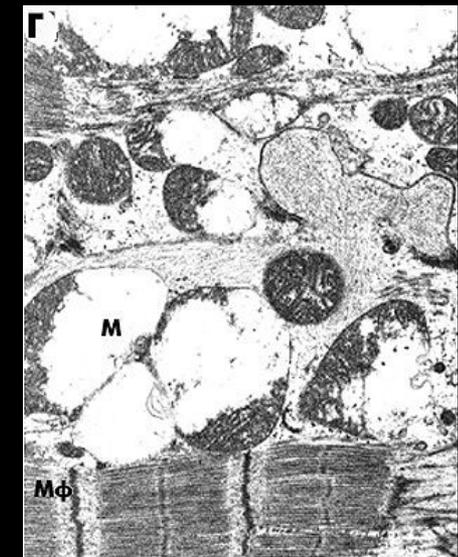
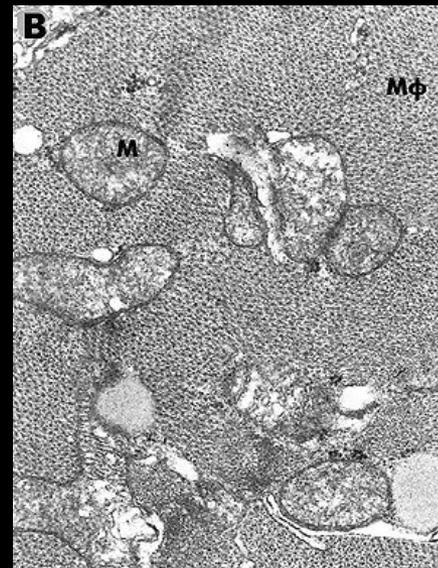
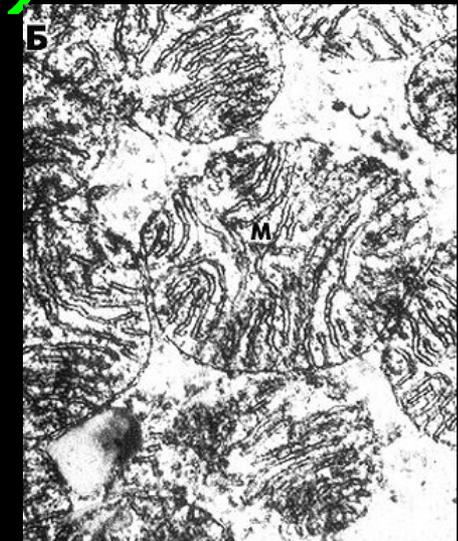
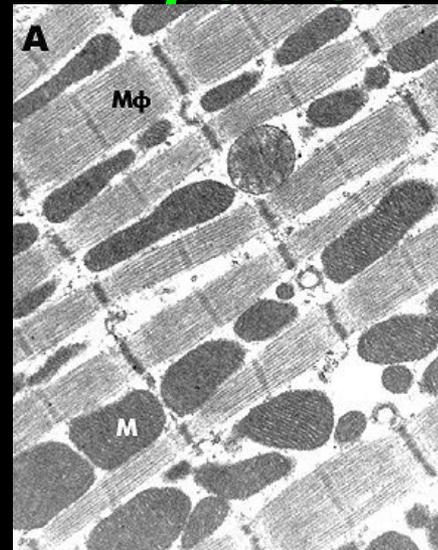
**В** – гомогенизация митохондрий

**Г** – деструкция митохондрий

**Обозначения:**

**М** – митохондрии

**Мф** – миофибриллы



# Типовые изменения митохондрий (растровая электронная микроскопия)

**А** – митохондрии и миофибриллы нормального кардиомиоцита

**Б** – набухание митохондрий

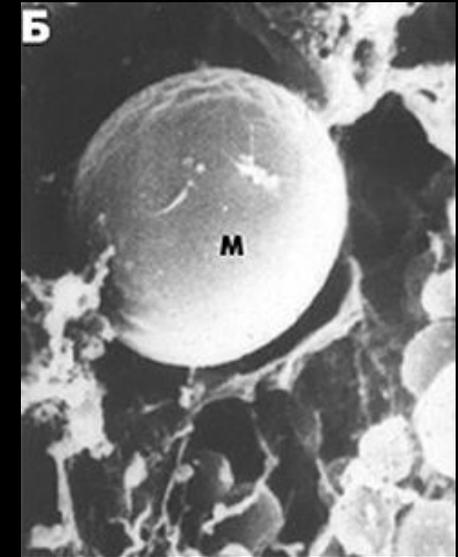
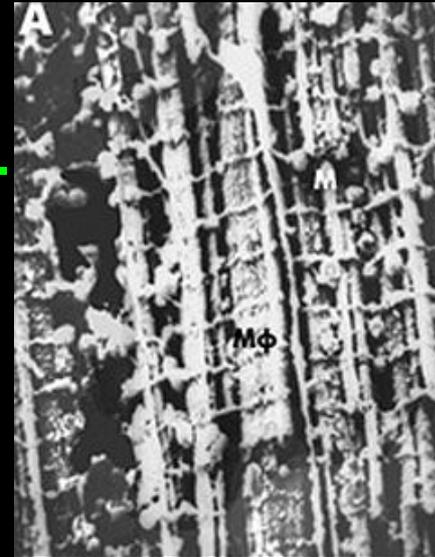
**В** – выход матрикса из митохондрии

**Г** – деструкция митохондрий

*Обозначения:*

**М** – митохондрии

**Мф** – миофибриллы



# Типовые изменения миофибрилл (1)

**А** – миофибриллы нормального кардиомиоцита

**Б** – гипертрофия миофибрилл

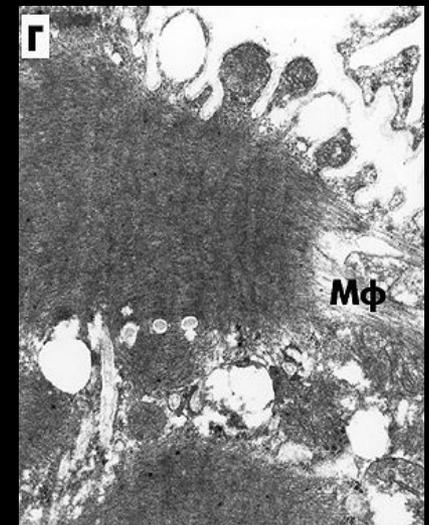
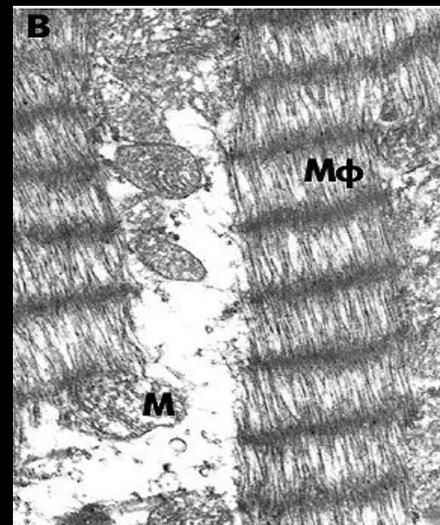
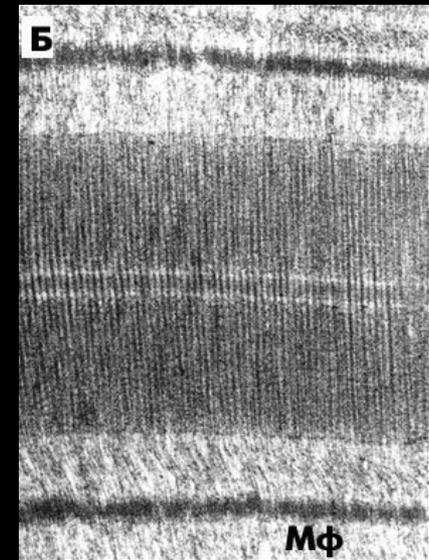
**В** – пересокращение миофибрилл, их отёк и разволокнение

**Г** – гомогенизация миофибрилл

*Обозначения:*

**М** – митохондрии

**Мф** – миофибриллы



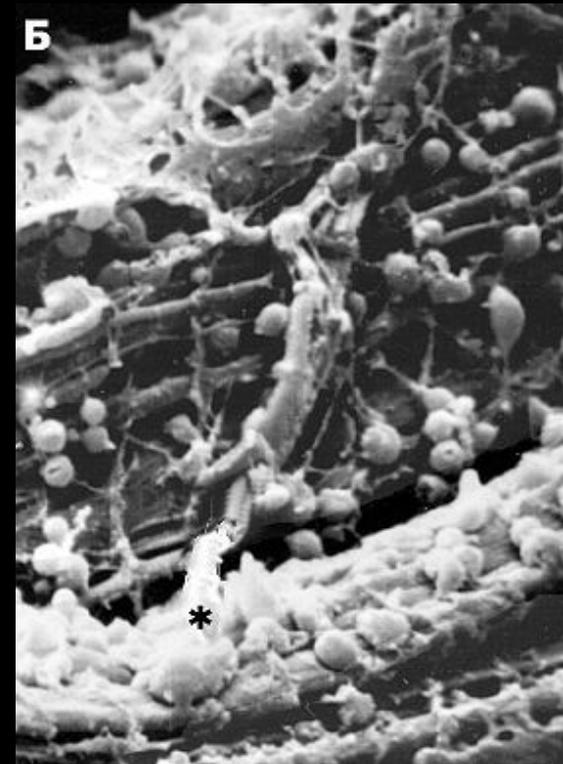
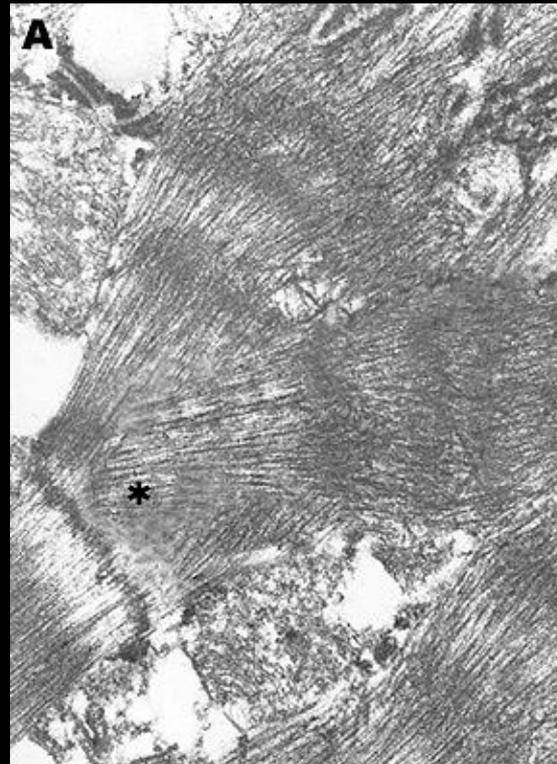
# Типовые изменения миофибрилл (2)

## Нарушения архитектоники миофибрилл

**А** – трансмиссионная электронная микроскопия

**Б** – растровая электронная микроскопия

Звездочкой обозначены участки с нарушенной архитектурой

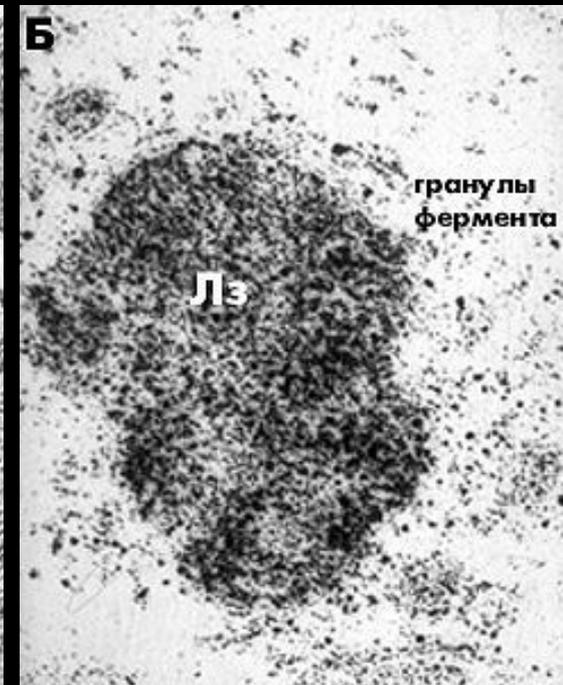
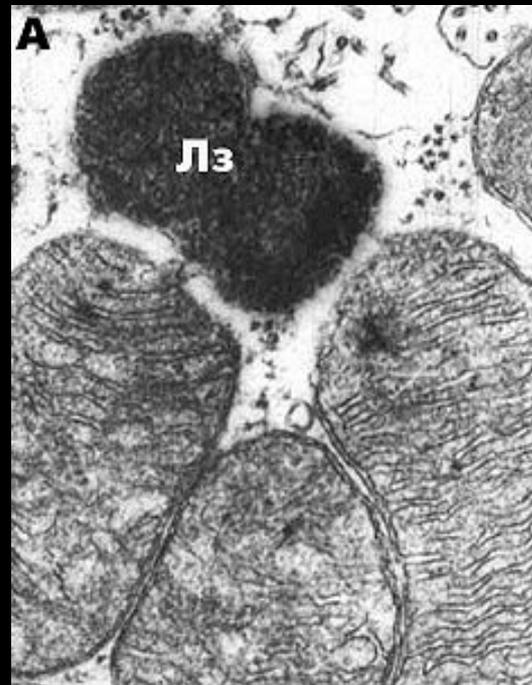


## **Типовые изменения лизосом**

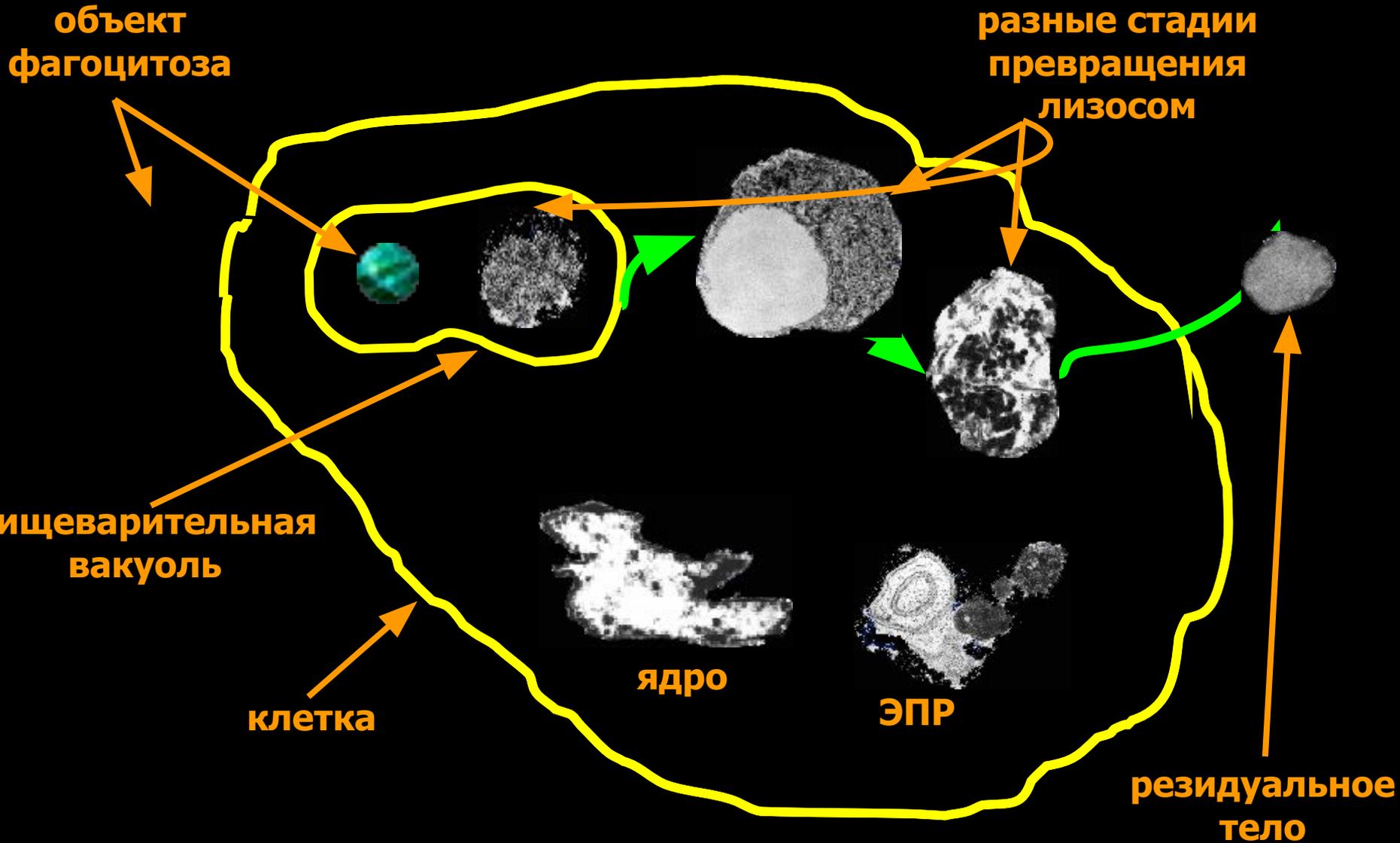
**А – контакт лизосомы с митохондриями с разрушением наружной мембраны последних в местах этого контакта**

**Б – выход гранул фермента из лизосомы**

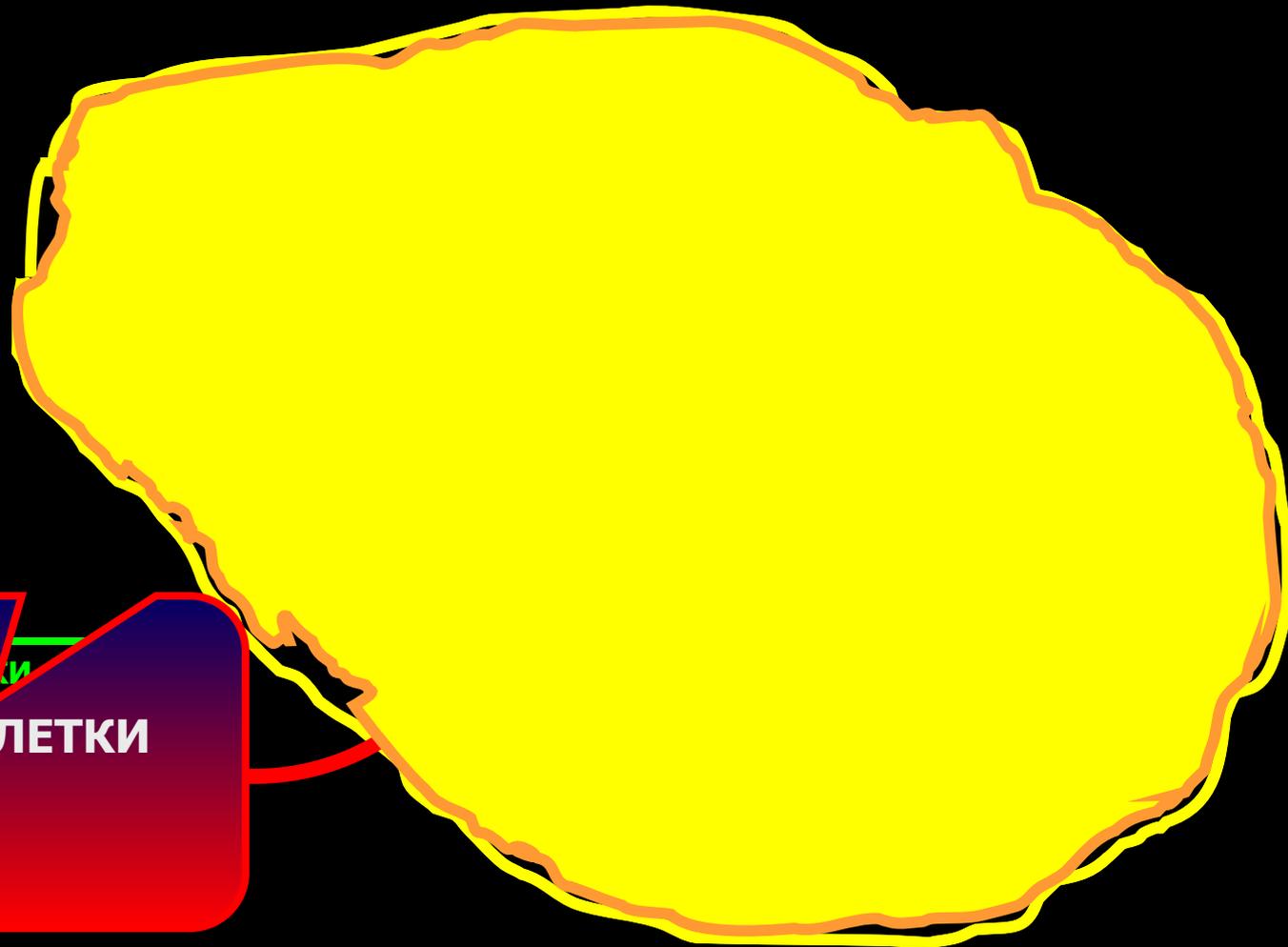
**Обозначения: Лз - лизосома**



\* Схема участия лизосом в процессе внутриклеточного пищеварения



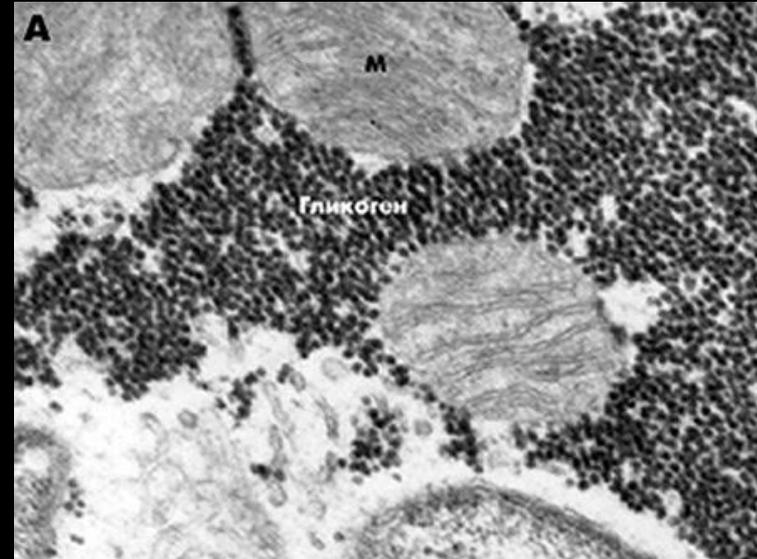
\* Схема развития «болезней накопления»



ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

# Болезни накопления

**А – кардиомиоцит при гликогенозе**



**Б – накопление в миокарде липидов при нарушении их расщепления**



**\* Последствия повреждения эндоплазматического ретикулаума (по: А. Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов)**



**ПРИМЕЧАНИЕ: ГЭР – гладкий, ШЭР – шероховатый эндоплазматический ретикулум**

# Патология саркоплазматического ретикулума (СПР)

**А** – нормальный СПР  
кардиомиоцита

**Б** – гранулярный СПР

**В** – расширение каналь-  
цев СПР

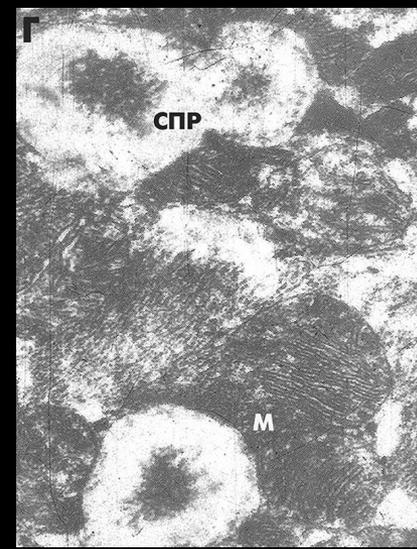
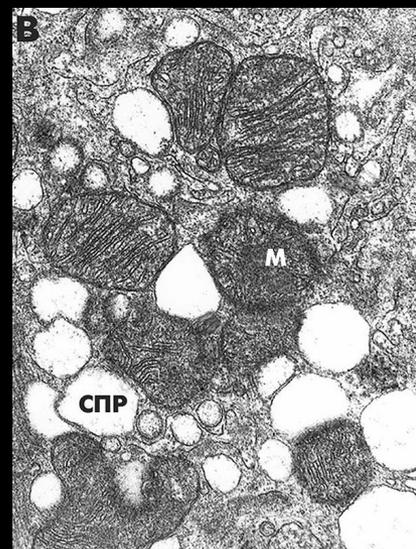
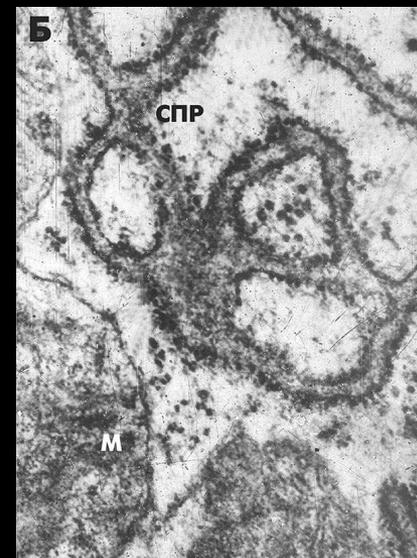
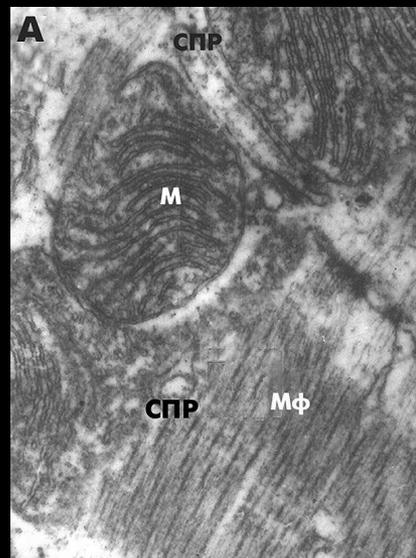
**Г** – расширение и «забо-  
лачивание» каналь-  
цев СПР

*Обозначения:*

**М** – митохондрии

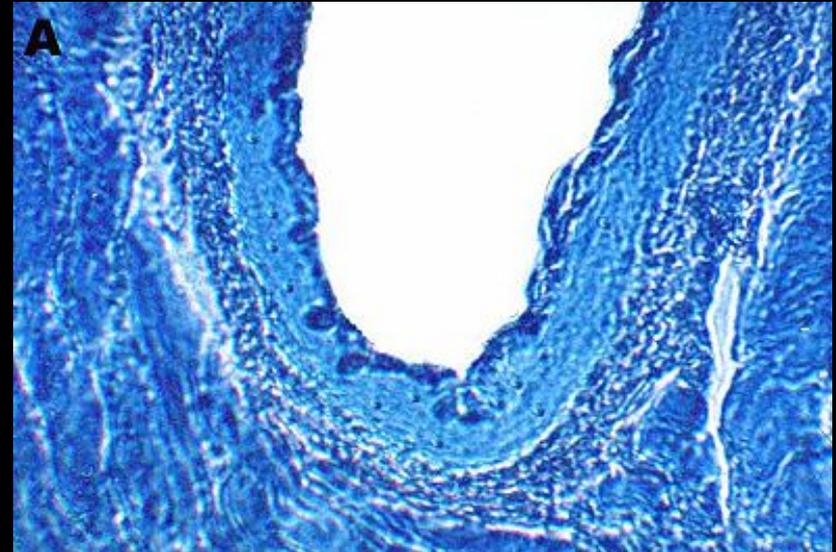
**Мф** – миофибриллы

**СПР** – саркоплазматичес-  
кий ретикулум

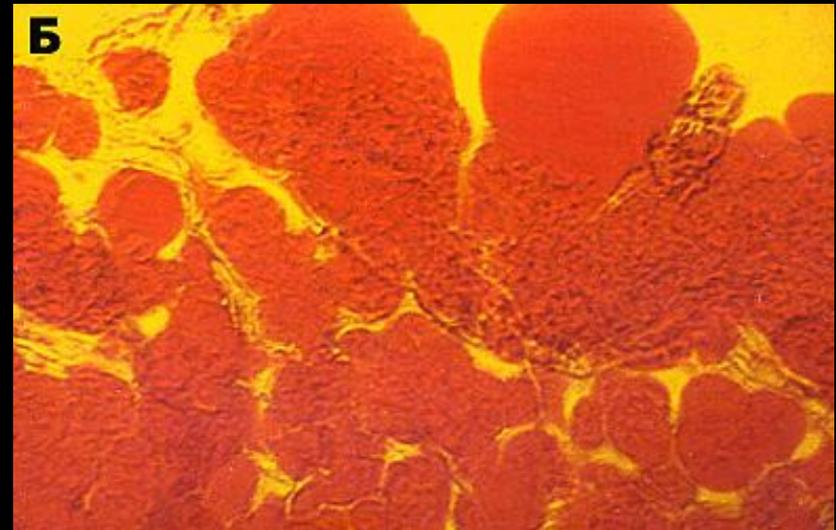


# Нарушение обмена липидов в клетке

**А – появление в миокарде кислых липидов**



**Б – накопление в миокарде нейтрального жира (триацилглицеринов)**



# Накопление в клетке разных типов липидов

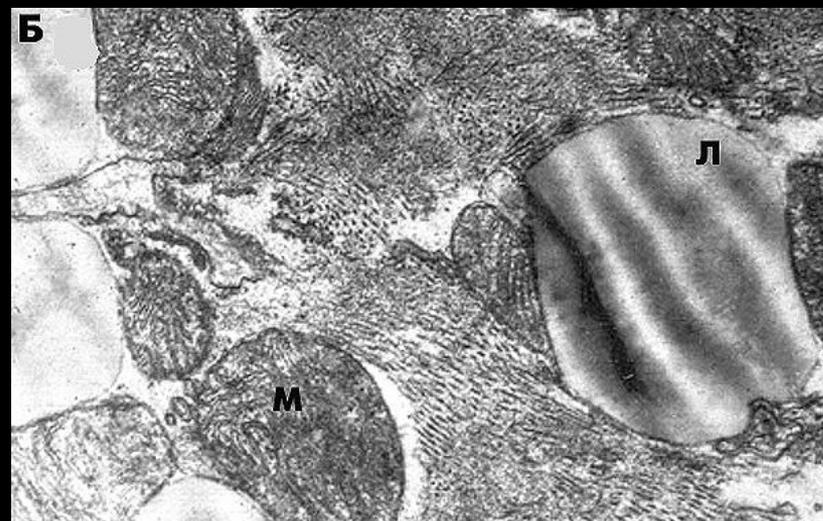
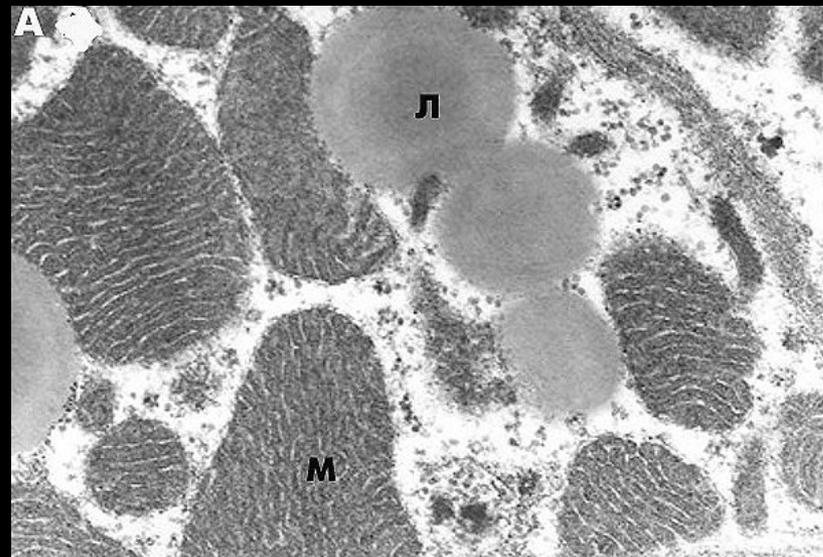
**А – гомогенные липидные включения**

**Б – исчерченные липидные включения**

**Обозначения:**

**М – митохондрии**

**Л - липиды**



# Типовые изменения накопления коллагена в клетке (1)

**А – коллаген в нормальном миокарде**

**Б – коллаген в миокарде при интоксикации**

**Обозначения:**

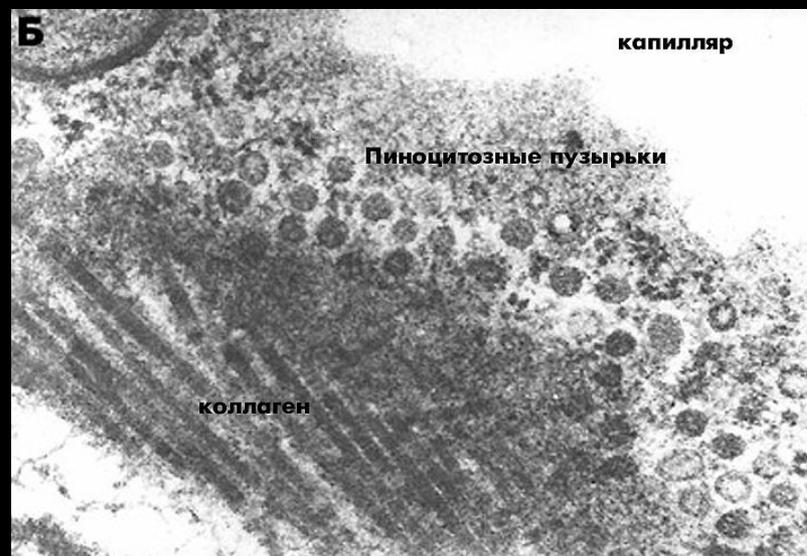
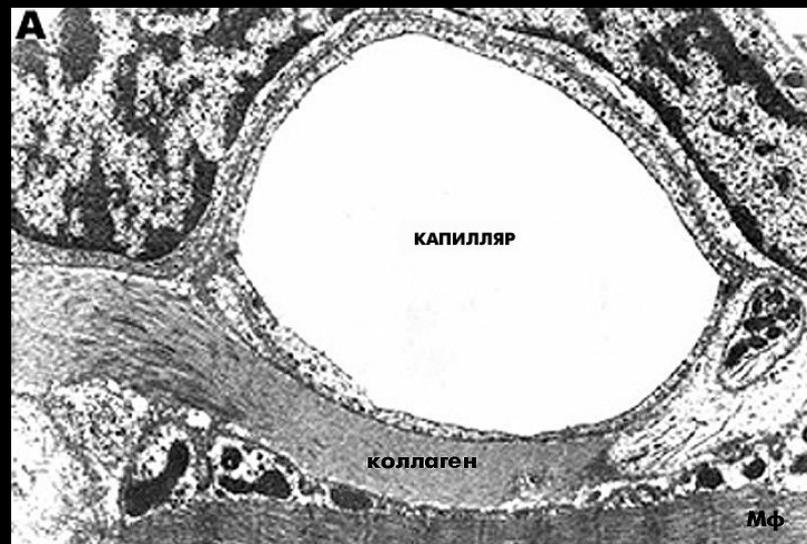
**Мв – мышечные волокна**



# Типовые изменения накопления коллагена в клетке (2)

**А** — коллаген вокруг кровеносного сосуда

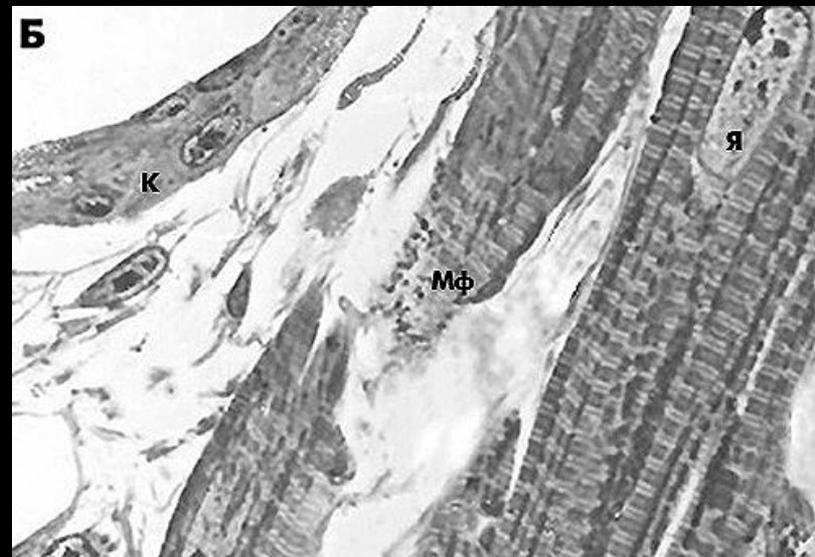
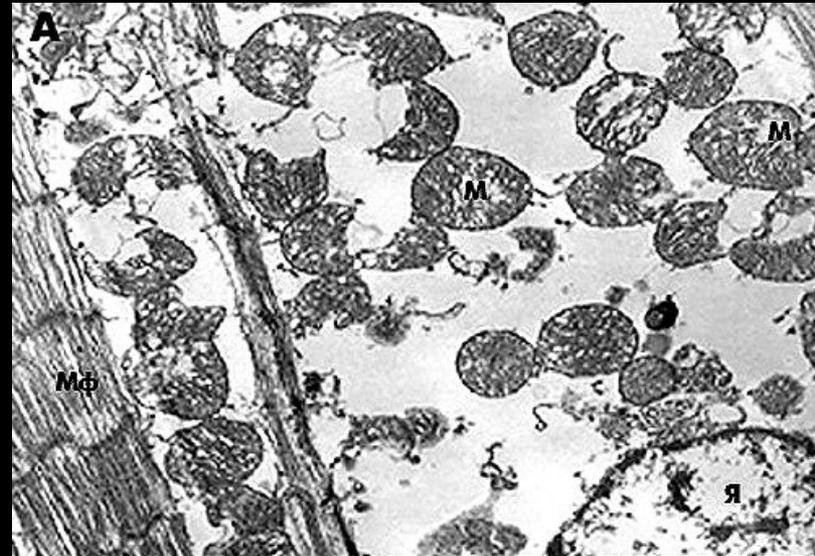
**Б** — пиноцитоз через волокна коллагена



# Отек как типовая реакция клетки на повреждение

**А – внутриклеточный отек**

**Б – внеклеточный отек**



***Все живое из клетки***

***Теодор Шванн***

***Omnis cellula e cellula***

***Рудольф Вирхов***